



肝臓におけるHypoxia-inducible factor 1 の活性化はコレステロール胆石形成を促進する

著者	浅井 洋一郎
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第16210号
URL	http://hdl.handle.net/10097/61040

学 位 論 文 要 約

博士論文題目

肝臓における Hypoxia-inducible factor 1 α の活性化はコレステロール胆石形成を促進する

.....東北大学大学院医学系研究科.....医科学.....専攻

.....創生応用医学研究センター.....代謝疾患学.....分野

.....氏名.....浅井 洋一郎.....

低酸素誘導因子 1 α (HIF-1 α ; Hypoxia-inducible factor 1 α) は生体における低酸素応答において中心的な役割を果たす転写因子である。正常酸素下では、HIF-1 α はプロリン水酸化、ユビキチン化を経て速やかにプロテアソームによる分解を受ける。一方、低酸素下では HIF-1 α は分解を受ける事なく、HIF-1 β とヘテロダイマーを形成し、核内へと移行し標的遺伝子の発現を亢進する。肝臓において HIF-1 α は生理的に低酸素である中心静脈周囲で主に発現している。肝臓の HIF-1 α は肝炎や肝硬変、肝細胞癌などで活性化し、炎症や線維化、腫瘍の増殖などに影響しているが、これらの重症肝疾患のみでなく、マウスにおける食餌誘導性脂肪肝やヒトにおける非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD ; non-alcoholic fatty liver disease) でも活性化が報告されている。メタボリックシンドロームやそれに合併する NAFLD は疫学調査により胆石症合併の危険因子として報告されている。しかしながら、NAFLD と胆石症との因果関係については未だ解明されていない。そこで、本研究では NAFLD に伴う胆石形成における肝臓の HIF-1 α の役割を検討する事を目的とし、以下の実験を行った。Hif-1 α flox/flox マウスを用い、アデノウイルスにより肝細胞選択的に Cre リコンビナーゼを発現させる事で、肝細胞選択的に HIF-1 α の誘導性ノックアウト (iH-HIFKO ; inducible hepatocyte-selective HIF-1 α knockout) を行った。アデノウイルスの投与後、1%コレステロールと 0.5%コール酸を含有する胆石誘導食を 1 週間もしくは 2 週間負荷した。胆石誘導食の負荷により脂肪肝が形成され、LacZ アデノウイルスを投与した対照群ではコレステロール胆石が形成された。一方、iH-HIFKO マウスの肝臓では HIF-1 α がノックアウトされ、その結果、コレステロール胆石形成が著明に抑制された。胆嚢内胆汁の脂質解析では、胆汁酸、コレステロール、リン脂質の比率は 2 群で同等であり、コレステロール飽和度にも差を認めなかった。また、胆汁酸組成から算出される胆汁の疎水度も同等であった。一方、iH-HIFKO マウスでは胆嚢内胆汁および肝内胆汁のいずれにおいても総脂質濃度が有意に低値であり、この事が胆石形成の抑制における主要な原因と考えられた。胆汁脂質濃度が低下した原因を検索する為、肝細胞から胆汁へ各脂質を排出するトランスポーターについての検討を行ったが、対象マウスと iH-HIFKO マウスでその発現はいずれも同等であった。そこで、肝細胞から胆汁への水排出を担っているアクアポリン 8 の解析を行ったところ、iH-HIFKO マウスの肝臓ではアクアポリン 8 の発現が有意に亢進していた。更に iH-HIFKO マウスの胆嚢では対象と比較して胆嚢壁の重量・厚さともに低値であり、組織学的解析では胆嚢壁の炎症や胆嚢内のムチンが減少していた。胆嚢

(書式 18) 課程博士

におけるこれらの変化は **iH-HIFKO** マウスにおいて胆石形成への感受性を更に低下させた事が推測された。以上の結果から、肝臓における **HIF-1 α** の活性化は、**NAFLD** に伴う胆石形成を促進する事が示唆された。今後、肝臓の低酸素応答やアクアポリンなどへ介入する事が、メタボリックシンドロームに伴う胆石症への治療手段に繋がる可能性が考えられた。